

La inflamación como foco terapéutico en el continuo cardiovascular

Inflammation as therapeutic target in the cardiovascular continuum

Nicolás Renna¹, Ezequiel Forte², Sergio Gimenez³, Daniel Piskorz⁴.

1 Departamento de Cardiología. Unidad Coronaria. Hospital Español de Mendoza. 2 Director médico CENDIC – Concordia – Entre Ríos.

3 Servicio de Cardiología O.S.E.P., Mendoza. 4 Instituto de Cardiología del Sanatorio Británico, Rosario, Santa Fe.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 1 de Octubre de 2024

Aceptado después de revisión

el 10 de Octubre de 2024

www.revistafac.org.ar

Palabras clave:

Inflamación,
tratamiento,
continuo cardiovascular.

Keywords:

Inflammation,
treatment,
cardiovascular continuum.

El presente Suplemento ha sido financiado a través de una beca sin restricciones de Laboratorio Bayer.

INTRODUCCIÓN

La inflamación es un proceso complejo esencial para la defensa inmune y reparación del organismo que ha favorecido la supervivencia del ser humano. Sin embargo, su activación crónica puede ser perjudicial, especialmente en el desarrollo y progresión de la enfermedad cardiovascular (ECV). Independientemente de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, la presencia de marcadores inflamatorios puede, en ocasiones, predecir la aparición de ECV¹.

Actualmente, la enfermedad aterosclerótica se puede considerar un proceso inflamatorio crónico, en el cual la inmunidad adaptativa e innata están activamente involucradas. La inflamación se encuentra presente en todas las etapas de la enfermedad, desde su generación, proliferación y crecimiento, hasta la ruptura de la placa y la trombosis subyacente. Existe una conexión entre la inflamación crónica de bajo grado y la formación y desarrollo de lesiones arteriales, lo que hoy en día se conoce como la "hipótesis inflamatoria de la aterosclerosis"².

PROCESOS INFLAMATORIOS INVOLUCRADOS EN DIVERSAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

En las etapas iniciales de las lesiones ateroscleróticas, la disfunción endotelial y la acumulación de colesterol desencadenan una respuesta inflamatoria subintimal. La sobreexpresión de moléculas de adhesión como ICAM-1 (*Inter-Cellular Adhesion Molecule 1*), VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule*) y selectinas, facilita la adhesión y migración de monocitos hacia los sitios donde se forma la placa. La retención subendotelial de las lipoproteínas del plas-

ma que contienen Apolipoproteína B (ApoB) fomenta respuestas inflamatorias, mientras que a su vez, la activación de las células inmunes estimula el depósito de colesterol subendotelial. Las anomalías cualitativas y cuantitativas de las lipoproteínas, así como una respuesta inflamatoria inapropiada, son características claves en la aterosclerosis³. La inflamación crónica de bajo grado representa una alteración de una respuesta natural biológica hacia una respuesta anormal no resuelta. En contraste con los eventos inflamatorios agudos, los cuales son intensos y auto-limitados, la aterosclerosis se comporta como una condición inflamatoria crónica persistente de bajo grado.

MECANISMOS INFLAMATORIOS EN LA PATOGÉNESIS DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

En la cascada inflamatoria hay mecanismos estratificados que añaden complejidad significativa al desarrollo y progresión de la placa aterosclerótica. Durante la aterogénesis intervienen citocinas, interleucinas (IL), especies reactivas de oxígeno y otras células inflamatorias como células T, mastocitos y células dendríticas, que amplifican el proceso, produciendo grandes cantidades de interferón- γ (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) que modulan la formación y crecimiento de las placas.

La respuesta inflamatoria innata y la adaptativa se interrelacionan en diferentes niveles. Los macrófagos y linfocitos T son críticos en la respuesta inflamatoria y son los componentes celulares más estudiados. Asimismo, la vía de la interleucina (IL)-1 es la más conocida. La médula ósea genera monocitos, los cuales terminan concentrándose en las placas de ateromas diferenciados a macrófagos. Una

vez producido el daño endotelial, o bien infiltrado el subendotelio por partículas pequeñas de lípidos que se oxidan e inician el proceso de aterosclerosis, los macrófagos abandonan la circulación e infiltran el endotelio atraídos por quimioquinas que intervienen en la adhesión celular⁴. Los macrófagos captan colesterol LDL oxidado y se transforman en células espumosas, que junto con las células musculares lisas son la esencia de la placa de ateroma.

El sistema inmunológico innato es fundamental para iniciar las respuestas inmunes adaptativas. Los macrófagos desempeñan un papel clave en la respuesta inflamatoria, diferenciándose en fenotipos proinflamatorios (M1) y antiinflamatorios (M2) según los estímulos externos. Los macrófagos M1 activan vías inflamatorias y secretan mediadores que reclutan otras células inmunitarias⁵. Entre las vías de señalización proinflamatorias activadas por los macrófagos se encuentran NF-Kappa B, los receptores IL-6 y la vía del receptor tipo Toll (TLR), siendo el TLR-4 particularmente importante en la inflamación cardiovascular⁶. Su sobreexpresión prolongada se asocia con remodelado adverso, disfunción miocárdica y desarrollo de insuficiencia cardíaca.

Los macrófagos M1 también están asociados a placas ateroscleróticas inestables con mayor riesgo de ruptura, y participan en el proceso de aterosclerosis junto a otras células del sistema inmune, como neutrófilos y sus trampas extracelulares (NETs), eosinófilos, células NK (natural killers), y células dendríticas, entre otros.

Las citocinas liberadas estimulan la migración de las células del músculo liso vascular hacia la íntima y la producción de colágeno intersticial para formar la matriz extracelular que rodea el núcleo lipídico necrótico.

Las células musculares lisas, los macrófagos y las células dendríticas de la placa expresan el complejo mayor de histocompatibilidad clase II (MHC-II), presentando antígenos a los linfocitos T CD4+, lo que produce su activación, proliferación clonal y secreción de citoquinas proinflamatorias que exacerban la respuesta inmune. Estos linfocitos son activados por ApoB y LDL oxidado, lo cual amplifica la respuesta⁷. Una vez activados, se diferencian en linfocitos helper tipo 1 (Th1), proinflamatorios, que contribuyen a la progresión y ruptura de la placa, secretando interferón gamma (IFN- γ), IL-2 (interleuquina 2) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).

La inflamación también influye en la estabilidad de las placas ateroscleróticas al afectar la formación y desestabilización del colágeno en la capa fibrosa.

Además de los receptores TLR se encuentran los tipo NOD (NLR), ambos reconocen patrones moleculares, unos asociados a daño DAMPs (células dañadas o estresadas, como el LDL oxidado), y otros asociados a patógenos PAMPs (patrones moleculares asociados a patógenos), que se encuentran en bacterias y virus. Este reconocimiento estimula vías inflamatorias mediante la activación entre otros del factor de transcripción nuclear kB (FN-kB), que a su vez promueve la expresión de citocinas inflamatorias y la activación

de macrófagos, neutrófilos y linfocitos. Los receptores tipo NOD de la proteína 3 (NLRP3) forman el inflammasoma, que es un complejo multiproteico citosólico constituido cuando los macrófagos, cebados (priming signal) a través de la vía del factor nuclear kappa B (FN-kB), reciben un segundo estímulo (activation signal), como hipoxia celular o cristales de colesterol. Su hiperactividad se ha relacionado con el remodelado adverso del miocardio.

Una vez activado, el inflammasoma convierte pro-IL-1 β y pro-IL-18 en IL-1 β e IL-18 por medio de la enzima caspasa 1, activando diversas células y amplificando la cascada inflamatoria⁸.

Además de activar la IL-18 e IL-1b, la caspasa 1 también activa a gasdermina D, responsable de generar piroptosis, un tipo de muerte celular programada que se caracteriza por ser necrótica e inflamatoria, liberando contenido citosólico de las células que a su vez funcionará como señales DAMPs, y generarán mayor descarga de citocinas proinflamatorias como IL-1B e IL-18. Estudios recientes sugieren que la activación prolongada del inflammasoma podría conducir a piroptosis dependiente de caspasa-1 e independiente de la gasdermina D (*Figura 1*)⁹.

VÍAS Y MEDIADORES INFLAMATORIOS CLAVE IMPLICADOS EN EL DESARROLLO Y PROGRESIÓN DE ESTAS ENFERMEDADES.

El NF-kappa β (NF-k β) es un factor de transcripción multipotente que existe en casi todos los tipos de células, y puede ser activado por muchas citocinas relacionadas con la inflamación, la inmunidad innata y adaptativa.

El Factor de necrosis tumoral α (TNF α) al unirse a su receptor, desencadena la liberación de IL-1, IL-6 y otras citocinas proinflamatorias y la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). En el ámbito cardiovascular, el TNF α tiene un efecto inotrópico negativo, induce dilatación y disfunción ventricular reversible, y favorece la fibrosis miocárdica.

De las múltiples vías del proceso de aterosclerosis, la de la IL-1a es la más estudiada. La IL-1 se expresa en casi todos los tejidos y se libera frente a la necrosis celular. La IL-1b es una citoquina inducible y se expresa mayoritariamente en macrófagos. El complejo de la IL-1 se activa en respuesta a la acción del TLR, NLR, TNF α y NF-k β , e incluye entre otras a la IL-1 β que está particularmente involucrada en aterogénesis. Favorecen la adhesión de células inmunes al endotelio y su migración a los tejidos, y se correlaciona con una mayor producción de ROS, lo que conecta inflamación con estrés oxidativo y acelera la aterosclerosis y el daño miocárdico.

Además, la IL-1 β facilita la producción de metaloproteasas de matriz, que degradan el colágeno en la capa fibrosa, llevando a la inestabilidad de la placa y aumentando el riesgo de ruptura y formación de trombos, resultando en isquemia miocárdica y síndromes coronarios agudos¹⁰.

De manera similar a la IL-1, se encontró que la IL-18 se expresa en células de ateroma humano, incluidas células del endotelio vascular, células del músculo liso y macrófagos.

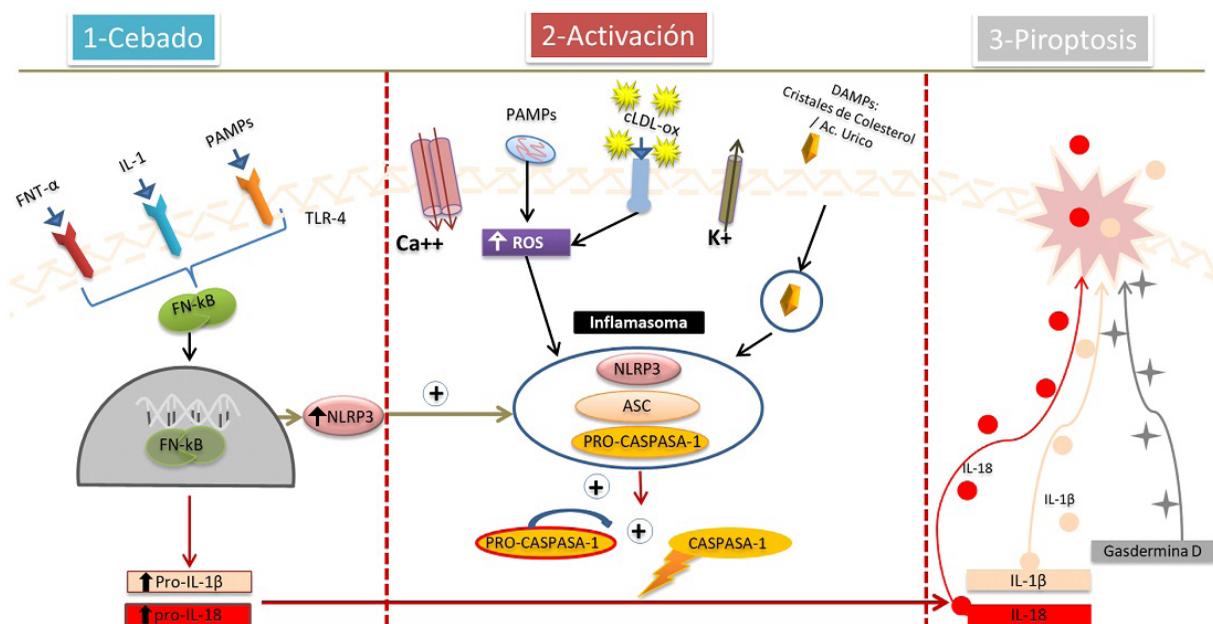


Fig-1: Los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y los patrones moleculares asociados a daños (DAMP) inducen la señalización proinflamatoria de NF-κB (factor nuclear potenciador de la cadena ligera κ de células B activadas). El factor de transcripción NF-κB se localiza en el núcleo e induce la expresión de pro-IL-1β/18 y NLRP3. Los cristales de colesterol pueden ser fagocitados y la oxLDL (lipoproteína oxidada de baja densidad) puede ser absorbida mediante fagocitosis mediada por receptores. La proteína NLRP3 inactiva puede activarse mediante la ruptura lisosomal inducida por cristales o por una disminución de la concentración intracelular de potasio causada. Tras la activación, se vincula la NLRP3 con la procaspasa-1 y activa la caspasa-1 mediante autoproteólisis. La caspasa-1 activa, cataliza el procesamiento de IL-1β /18 y el mediador de piroptosis Gasdermina D

FIGURA 1.
Procesos moleculares que inducen señalización proinflamatoria

La señalización de la IL-1 contribuye además al desarrollo de insuficiencia cardíaca al inducir disfunción sistólica y diastólica, afectando los canales de calcio y la producción de energía mitocondrial, alterando además la función diastólica al afectar la recaptación de calcio por el retículo sarcoplásmico. Un análisis del ensayo CANTOS (*The Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study*) mostró que el bloqueo de IL-1β redujo significativamente las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en un 38%, y el compuesto de hospitalizaciones y muerte por cualquier causa en un 32%, en comparación con el placebo¹¹.

La IL-6, producida por células del sistema inmunitario, endotelio y adipocitos, es activada por IL-1β y TNFα a través de NF-κB, y tiene propiedades proinflamatorias y protrombóticas. Es el principal estímulo para la liberación de proteína C reactiva (PCR) por los hepatocitos¹².

Evidencia experimental y clínica muestra que los miembros de la familia IL-6 están estrechamente relacionados con enfermedades cardiovasculares como la aterosclerosis, la hipertensión, la disección aórtica, la fibrosis cardíaca y la miocardiopatía¹³.

Niveles elevados de IL-6 están asociados con resultados cardiovasculares adversos, incluida la mortalidad cardiovascular y el riesgo a largo plazo de accidentes cerebrovasculares isquémicos. En personas mayores, los niveles elevados de IL-6 aumentan el riesgo de muerte cardiovascular y por todas las causas.

TERAPIAS ANTIINFLAMATORIAS EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

De acuerdo con lo expuesto en el apartado anterior, las ECV son manifestaciones clínicas de un proceso de aterosclerosis, una enfermedad inflamatoria crónica acelerada por factores de riesgo cardiovascular (CV). La participación de la inmunidad innata y adaptativa está claramente establecida.

Los tratamientos actuales para la ECV modulan factores de riesgo tradicionales con fármacos hipolipemiantes, hipoglucemiantes, antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes, previniendo y retrasando la formación de la placa. Fármacos como las estatinas y antidiabéticos ejercen también efectos antiinflamatorios. Sin embargo, no previenen eventos isquémicos recurrentes en pacientes de alto riesgo con PCR aumentada. Las intervenciones antiinflamatorias podrían ser nuevos tratamientos CV con efectos beneficios adicionales.

FÁRMACOS NO CLASIFICADOS COMO ANTIINFLAMATORIOS

EFFECTO ANTIINFLAMATORIO DE LAS ESTATINAS

Las estatinas, ampliamente reconocidas por su capacidad para reducir los niveles de colesterol, también poseen propiedades antiinflamatorias significativas. Actúan disminuyendo los niveles de PCR, un marcador inflamatorio importante en enfermedades cardiovasculares. La reduc-

ción de PCR está relacionada con la disminución del riesgo de eventos cardiovasculares, independiente de la reducción del colesterol LDL, de acuerdo con los resultados encontrados en el estudio JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*). Este ensayo clínico evaluó el impacto de rosuvastatina en individuos con niveles normales de colesterol LDL pero elevados de PCR. Los resultados mostraron una reducción significativa en los eventos cardiovasculares mayores, subrayando la importancia de la reducción de la inflamación como mecanismo de protección cardiovascular¹⁴. El mecanismo de acción antiinflamatorio está relacionado a la reducción de la producción de intermediarios isoprenoides que son cruciales para la activación de proteínas pequeñas GTPasas como Rho, Rac y Cdc42, las cuales están involucradas en la regulación de la inflamación¹⁵.

EFFECTO ANTIINFLAMATORIO DE LOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE MINERALOCORTICOIDE

Los antagonistas del receptor mineralocorticoide (ARM) son medicamentos que bloquean los efectos de la aldosterona, una hormona que puede contribuir a la inflamación y fibrosis en varios tejidos, incluidos el corazón y los riñones. Los principales fármacos de este grupo son: espironolactona, eplerenona y finerenona.

La espironolactona ha demostrado reducir marcadores inflamatorios como la PCR y la IL-6 en pacientes con insuficiencia cardíaca y otras condiciones cardiovasculares¹⁶.

La eplerenona ha mostrado reducir los niveles de marcadores inflamatorios y fibrosis en estudios clínicos, mejorando los resultados en pacientes con insuficiencia cardíaca postinfarto de miocardio¹⁷.

La finerenona es un ARM no esteroideo que presenta una mayor selectividad y afinidad por el receptor mineralocorticoide, lo que minimiza los efectos secundarios y proporciona una mayor eficacia en la reducción de la inflamación y fibrosis. La finerenona ha demostrado una potente acción antiinflamatoria al reducir significativamente los niveles de PCR, IL-6 y otros marcadores inflamatorios en pacientes con enfermedad renal crónica y diabetes tipo 2¹⁸. El estudio FIDELIO-CKD (*Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease*), evaluó la eficacia de la finerenona en la reducción de eventos cardiovasculares y progresión de la enfermedad renal en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica. Este fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. La finerenona redujo significativamente los niveles de PCR y otros marcadores inflamatorios, incluyendo IL-6 y TNF- α . Los resultados del análisis FIDELITY (*The Finerenone in chronic kidney disease and type 2 diabetes: Combined FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD Trial programme analysis*), confirmaron los efectos favorables de la finerenona en la reducción del riesgo cardiovascular y la progresión de la enfermedad renal en una amplia gama de pacientes con enfermedad renal crónica y diabetes tipo 2 (reducción del 23% en el riesgo relativo de los resultados

compuestos renales; reducción del 14% en el riesgo relativo de los resultados compuestos cardiovasculares). El riesgo de eventos adversos, incluyendo el empeoramiento agudo de la función renal e hipercalemia fue muy bajo. La finerenona también demostró retrasar la progresión de la enfermedad renal, reduciendo la tasa de declive del filtrado glomerular estimado (eGFR) y la albuminuria^{19,20}.

Actualmente, se están llevando a cabo varios ensayos clínicos. El estudio FINE-REAL (NCT05348733) es un estudio observacional, sin intervención, que tiene como objetivo proporcionar información sobre el uso de finerenona (10 mg y 20 mg) en un entorno clínico de la vida real. El ensayo FINE-ONE (NCT05901831) es un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo sobre el uso y los efectos de la finerenona (10 mg y 20 mg) en pacientes con nefropatía diabética y diabetes tipo 1. Si tiene éxito, la finerenona podría convertirse en el primer tratamiento registrado para la enfermedad renal crónica en la diabetes tipo 1 en casi 30 años. El estudio FIND-CKD (NCT05047263) es un estudio internacional multicéntrico aleatorizado, doble ciego, que tiene como objetivo evaluar el papel de la finerenona (10 mg y 20 mg) en el tratamiento de la enfermedad renal crónica albuminúrica en pacientes sin diabetes. Se espera que finalice en 2026 y podría impactar en el tratamiento de varias otras enfermedades glomerulares no asociadas con la diabetes. El ensayo EFTEKTOR (NCT06059664) es un ensayo clínico de fase 2, multicéntrico, de vanguardia, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para determinar la viabilidad, tolerabilidad, seguridad y eficacia de la finerenona en receptores de trasplante renal. Se espera que se complete en diciembre de 2025²⁰.

La finerenona ha sido evaluada para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección levemente reducida y preservada en el estudio FINEARTS-HF (Estudio de fase III en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática), y sus resultados se discuten en el artículo subsiguiente²⁰.

FÁRMACOS ANTI-INFLAMATORIOS CLÁSICOS COLCHICINA

Utilizada originalmente para tratar la gota, la colchicina ha demostrado efectos beneficiosos en la aterosclerosis, bloqueando la polimerización de microtúbulos y reduciendo la expresión de selectinas y la quimiotaxis de neutrófilos. Inhibe la activación de la proteína 3 (NLRP3) por cristales de gota y reduce la secreción de citocinas IL-1 β e IL-18^{21,22}. La colchicina también regula a la baja el receptor de TNF α en macrófagos y células endoteliales²³. En varios estudios clínicos randomizados se ha probado la seguridad y eficacia de la colchicina para reducir los eventos cardiovasculares:

1- Estudio COLCOT (*Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial*): este ensayo clínico evaluó los efectos de la colchicina en pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio reciente. Los resultados mostraron que la

colchicina, administrada a una dosis baja de 0.5 mg diarios, redujo significativamente la incidencia de eventos cardiovasculares mayores, como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y necesidad de revascularización²³.

- 2- Estudio LoDoCo2 (*Low Dose Colchicine 2*): este ensayo clínico aleatorizado evaluó la eficacia y seguridad de la colchicina en pacientes con enfermedad coronaria crónica. Los resultados indicaron una reducción significativa en los eventos cardiovasculares mayores con el uso de colchicina a dosis bajas (0.5 mg diarios), sugiriendo un efecto beneficioso en la prevención secundaria de la enfermedad coronaria²⁴.
- 3- Estudio COPS (*Colchicine in Patients with Acute Coronary Syndrome*): este estudio evaluó el uso de colchicina en pacientes con síndrome coronario agudo. Aunque el estudio no alcanzó significancia estadística para su objetivo primario de reducción de eventos cardiovasculares, mostró una tendencia hacia una menor incidencia de eventos cardiovasculares recurrentes en el grupo tratado con colchicina²⁵.
- 4- Estudio LoDoCo (*Low-Dose Colchicine for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease*): este estudio inicial en pacientes con enfermedad coronaria estable mostró que la colchicina a dosis bajas reducía significativamente los eventos cardiovasculares mayores en comparación con placebo²⁶.

METOTREXATO

Análogo químico del ácido fólico, desarrollado inicialmente para tratar el cáncer, y hoy utilizado en la psoriasis y artritis reumatoide (AR). Inhibe la síntesis de purinas y pirimidinas, aumentando las concentraciones extracelulares de adenosina y reduciendo la proliferación linfocitaria y la producción de citocinas inflamatorias²⁷. También ha sido investigado por su potencial en la reducción de la inflamación crónica cardiovascular. A continuación, se presentan algunos estudios relevantes:

- 1- *Cardiovascular Inflammation Reduction Trial (CIRT)*: este ensayo clínico a gran escala investigó si el metotrexato, a dosis bajas, podía reducir los eventos cardiovasculares en pacientes con aterosclerosis estable y diabetes tipo 2 o síndrome metabólico. Los resultados no mostraron una reducción significativa en los eventos cardiovasculares mayores ni en los marcadores inflamatorios como la PCR, la IL-1 β y la IL-6²⁸.
- 2- Metaanálisis sobre metotrexato y riesgo cardiovascular en artritis reumatoide (AR): varios estudios y metaanálisis han evaluado el impacto del metotrexato en pacientes con AR, mostrando que el tratamiento con metotrexato se asocia con una reducción en el riesgo de eventos cardiovasculares. Estos estudios sugieren que el efecto beneficioso puede estar relacionado con la reducción de la inflamación sistémica²⁹.
- 3- Estudio de cohorte en pacientes con AR: un estudio de cohorte en pacientes con AR encontró que el tratamien-

to con metotrexato se asociaba con una reducción en la incidencia de eventos cardiovasculares en comparación con pacientes no tratados con metotrexato³⁰.

Estos estudios indican que, aunque los resultados en la población general con riesgo cardiovascular no son concluyentes, en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide, el metotrexato puede ofrecer beneficios adicionales al reducir la inflamación sistémica y, en consecuencia, el riesgo cardiovascular.

ASPIRINA

La aspirina a dosis bajas ha demostrado reducir los niveles de PCR en diversos estudios, aunque este efecto es menos pronunciado en comparación con otros fármacos como las estatinas³¹.

TRATAMIENTOS DIRIGIDOS A MEDIADORES INFLAMATORIOS ESPECÍFICOS

Los principales blancos terapéuticos y los fármacos antiinflamatorios específicos se grafican en la *figura 2*.

INHIBIDORES DEL TNF α

Los fármacos anti-TNF α (infliximab, etanercept, adalimumab) se utilizan principalmente en enfermedades autoinmunes como la AR y la psoriasis. Han demostrado reducir la inflamación sistémica, lo cual se refleja en una disminución de la PCR y otros marcadores inflamatorios. Estudios observacionales han mostrado una menor incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes tratados con estos inhibidores^{32,33}.

INHIBIDORES DE IL-1 β

El canakinumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la IL-1 β . El estudio CANTOS (*Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study*) demostró que este fármaco redujo significativamente los niveles de PCR y la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y niveles elevados de PCR^{34,35}.

INHIBIDORES DE IL-6

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe el receptor de IL-6R. Utilizado principalmente en la artritis reumatoide, ha demostrado reducir significativamente los niveles de PCR y otros marcadores inflamatorios. Los estudios han indicado beneficios potenciales en la reducción de eventos cardiovasculares³⁶.

El ziltivekimab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra IL-6 que ha mostrado ser prometedor en la reducción de la inflamación en pacientes con alto riesgo cardiovascular. En estudios recientes, ziltivekimab ha demostrado reducir significativamente los niveles de PCR y otros marcadores inflamatorios, lo que podría traducirse en una reducción de eventos cardiovasculares. El ensayo RESCUE (*Reduction in Inflammation in Patients with Advanced Chronic Renal Disease Utilizing Antibody Mediated IL-6 Inhibition*),

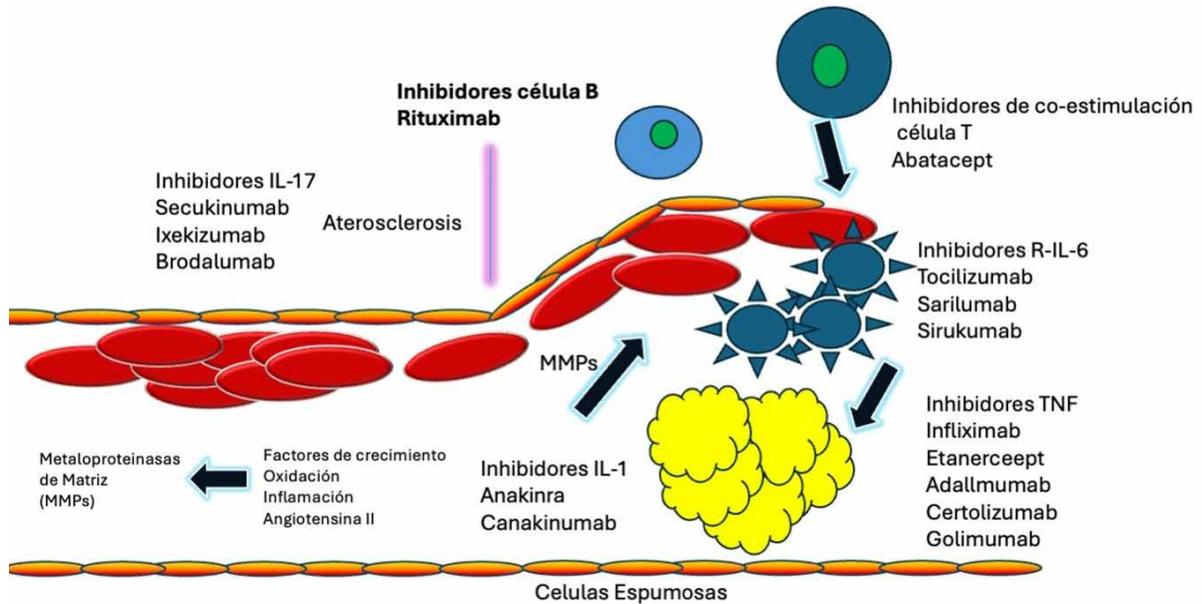


FIGURA 2.
Principales blancos terapéuticos y los fármacos antiinflamatorios específicos

demostró que ziltivekimab redujo significativamente los niveles de hs-CRP en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada y niveles elevados de PCR^{37,38}.

INHIBIDORES DE IL-17

Secukinumab, ixekizumab y brodalumab inhiben la acción de la IL-17 y se utilizan principalmente para tratar la psoriasis y la artritis psoriásica. Han mostrado reducir marcadores inflamatorios como PCR y podrían tener un impacto positivo en la reducción del riesgo cardiovascular^{39,40}.

PERSPECTIVAS FUTURAS Y DESAFÍOS EN LA TERAPIA ANTIINFLAMATORIA CARDIOVASCULAR.

El avance en el conocimiento, muy sucintamente expresado en los párrafos anteriores, genera grandes expectativas sobre los potenciales beneficios de las terapias antiinflamatorias en la prevención y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.

La IL-1b es el principal producto de la activación del NLRP3, y se considera que podría estimular los procesos de senescencia precoz de las células endoteliales. Canakinumab, un anticuerpo monoclonal humanizado, demostró en pacientes en prevención secundaria con PCR discretamente elevada, que el bloqueo farmacológico de IL-1b reduce la incidencia de eventos aterotrombóticos independientemente de los valores lipídicos. Como consecuencia de estos resultados, y más allá del incremento en la incidencia de infecciones y sepsis fatales, este protocolo es considerado como una prueba de concepto sobre la relevancia de la inflamación en el desarrollo de la aterosclerosis, y los potenciales beneficios de la inmunoterapia⁴¹.

El bloqueo de IL-1, como herramienta de inmunoterapia,

podría tener alternativas diferentes a la del estudio CANTOS, no sólo obstaculizando los efectos de esta citoquina, sino actuando sobre el propio receptor de IL-1, como es el caso de anakinra en infarto de miocardio y remodelado ventricular izquierdo, o antagonizando el receptor de IL-1. En este mismo escenario, también se debe considerar la inmunomodulación del proceso aterosclerótico propiamente dicho, con tres ejes centrales: inflamación, síntesis de colesterol e inmunización contra los neoantígenos. Es así como se encuentran en desarrollo proyectos con etanercept, un bloqueador TNF- α , en la reducción de la inflamación vascular, y bloqueadores del receptor IL-6 como el tocilizumab. En el desarrollo de las vacunas antiateroscleróticas, en modelos animales, se ha demostrado que las derivadas de péptidos de la apolipoproteína B muestran reducción de placas ateromatosas en la aorta, con resultados en el mismo sentido en las que utilizan al cLDL como antígeno, y las que se enfocan en el reclutamiento y migración de las células mononucleares al subendotelio⁴².

Estas evidencias explican el corrimiento, al menos parcial, en la investigación en prevención y tratamiento de la aterosclerosis desde un foco de interés centrado en estrategias para reducir el colesterol, a otro, como es el riesgo residual inflamatorio asociado a eventos cardiovasculares. Existe un creciente interés en relacionar la inmunidad adaptativa con la aterosclerosis, y el rol central de las células T en el inicio y progresión de la enfermedad. En este contexto, las estrategias inmunoterapéuticas podrían trascender más allá de sus indicaciones para tratar diversos tipos de cáncer. La detección de células T en placas de ateromas humanos justificaría considerarlas una meta terapéutica para su inmunomodulación⁴³.

A pesar de las interesantes expectativas planteadas en los párrafos anteriores, la experiencia con los inhibidores de puntos de control inmunitarios (*immune checkpoint inhibitors – ICIs*) debe ser capitalizada. Estos fármacos se han convertido en primera línea de tratamiento para el melanoma avanzado, el cáncer de pulmón de células pequeñas, el linfoma de Hodgkin, o los carcinomas renales, al modular la respuesta inmune; sin embargo, se han asociado con hiperactividad de las células T hacia los tejidos sanos, lo que ha llevado a efectos adversos inmunomediados en aproximadamente el 70% de los pacientes que reciben estos tratamientos, que aunque leves en la mayoría de los casos, podrían ser tan severos que llegan a necesitar la suspensión de los fármacos o amenazar la sobrevivencia de los pacientes. Los estudios epidemiológicos evidencian que aproximadamente el 10% de los pacientes desarrollan cardiotoxicidad, pero más allá de ello, los ICIs se han relacionado a aterosclerosis acelerada y eventos clínicos debidos a aterosclerosis⁴⁴.

CONCLUSIONES

La investigación básica y clínica acercan a una era: la medicina de precisión, en la que quizás la prevención y el tratamiento de la aterosclerosis sean individualizado, con un enfoque ya no sólo lípido-céntrico, sino además inmuno-céntrico. La naturaleza heterogénea de las placas de ateromas, infiltradas con distintos tipos de células T y niveles de activación, sugieren que en el futuro, una única estrategia terapéutica no será eficaz para todo el universo de pacientes, por lo que deberá ser reemplazada por herramientas para el tratamiento personalizado. Estas especulaciones abren importantes interrogantes acerca del necesario balance entre la supresión de la inflamación y la competencia de la inmunidad, con potenciales y significativas consecuencias en los mecanismos de defensa de los receptores del tratamiento, y el riesgo de desarrollar respuestas relacionadas con la autoinmunidad.

BIBLIOGRAFIA

- Carrero JJ, Andersson Franko M, Oberfell A, et al. hsCRP Level and the Risk of Death or Recurrent Cardiovascular Events in Patients with Myocardial Infarction: a Healthcare-Based Study. *J Am Heart Assoc* **2019**; 8: e012638.
- Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* **1999**; 340: 115 - 126.
- Lorenzatti AJ, Servato ML. New evidence on the role of inflammation in CVD risk. *Curr Opin Cardiol* **2019**; 34: 418 - 423.
- Soehnlein O, Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis - from experimental insights to the clinic. *Nat Rev Drug Discov* **2021**; 20: 589 - 610.
- Ni R, Jiang L, Zhang C, et al. Biologic mechanisms of macrophage phenotypes responding to infection and the novel therapies to moderate inflammation. *Int J Mol Sci* **2023**; 24: 8358.
- Tian L, Jarrah M, Herz H, et al. Toll-like receptor 4 differentially modulates cardiac function in response to chronic exposure to high-fat diet and pressure overload. *Nutrients* **2023**; 15: 5139.
- Saigusa R, Winkels H, Ley K. T cell subsets and functions in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* **2020**; 17: 387 - 401.
- Jin Y, Fu J. Novel insights into the NLRP3 inflammasome in atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* **2019**; 8: e012219.
- Man SM, Karki R, Kanneganti TD. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases. *Immunol Rev* **2017**; 277: 61 - 75.
- Grebe A, Hoss F, Latz E. NLRP3 Inflammasome and the IL-1 pathway in atherosclerosis. *Circ Res* **2018**; 122: 1722 - 1740.
- Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, et al. Inflammation in heart failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* **2020**; 75: 1324 - 1340.
- Feng Y, Ye D, Wang Z, et al. The role of interleukin-6 family members in cardiovascular diseases. *Front Cardiovasc Med* **2022**; 9: 818890.
- Li H, Cen K, Sun W, et al. Predictive value of blood interleukin-6 level in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Immunol Invest* **2021**; 50: 964 - 976.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* **2008**; 359: 2195 - 2207.
- Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, et al. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* **2000**; 6: 1399 - 1402.
- Martinez F, Perna ER, Piskorz D. Perfil farmacológico comparativo e impacto cardiovascular de los antialdosterónicos clásicos y emergentes. *Rev Fed Arg Cardiol* **2023**; 52: 5 - 14.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* **2003**; 348: 1309 - 1321.
- Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **2020**; 383: 2219 - 2229.
- Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* **2011**; 364: 11 - 21.
- Vaduganathan M, Claggett BL, Lam CSP, et al. Finerenone in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: Rationale and design of the FINEARTS-HF trial. *Eur J Heart Fail* **2024**; 26: 1324 - 1333.
- Paschke S, Weidner AF, Paust T, et al. Technical advance: Inhibition of neutrophil chemotaxis by colchicine is modulated through viscoelastic properties of subcellular compartments. *J Leukoc Biol* **2013**; 94: 1091 - 1096.
- Martinon F, Petrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* **2006**; 440: 237 - 241.
- Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* **2019**; 381: 2497 - 2505.
- Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med* **2020**; 383: 1838 - 1847.
- Tong DC, Quinn S, Nasis A, et al. Colchicine in patients with acute coronary syndrome: The Australian COPS Randomized Clinical Trial. *Circulation* **2020**; 142: 1890 - 1900.
- Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, et al. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* **2013**; 61: 404 - 410.
- Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature* **2010**; 464: 1357 - 1361.
- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with methotrexate and incidence of atherosclerotic events. *N Engl J Med* **2019**; 380: 752 - 762.
- Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos MC, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* **2011**; 108: 1362 - 1370.
- Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)* **2010**; 49: 295 - 307.
- Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* **2001**; 344: 1959 - 1965.

32. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, et al. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* **2007**; 56: 2905 - 2912.
33. Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* **2005**; 32: 1213 - 1218.
34. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* **2017**; 377: 1119 - 1131.
35. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomized controlled trial. *Lancet* **2018**; 391: 319 - 328.
36. Ridker PM, Lüscher TF. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. *Eur Heart J* **2014**; 35: 1782 - 1791.
37. Ridker PM, Moorthy MV, Cook NR, et al. Inflammation, cholesterol, lipoprotein(a), and 30-year cardiovascular outcomes in women. *N Engl J Med* **2024**. Doi: 10.1056/NEJMoa2405182.
38. Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FM, et al. L-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* **2021**; 397: 2060 - 2069.
39. Mehta NN, Krishnamoorthy P, Yu Y, et al. The impact of psoriasis on 10-year Framingham risk. *J Am Acad Dermatol* **2012**; 67: 796 - 804.
40. Lockshin B, Balagula Y, Merola JF. Interleukin 17, inflammation, and cardiovascular risk in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* **2018**; 79: 345 - 352.
41. Bertrand MJ, Tardif JC. Inflammation and beyond: new directions and emerging drugs for treating atherosclerosis. *Expert Opin Emerg Drugs* **2017**; 22: 1 - 26.
42. Fan L, Liu J, Hu W, et al. Targeting pro-inflammatory T cells as a novel therapeutic approach to potentially resolve atherosclerosis in humans. *Cell Res* **2024**; 34: 407 - 427.
43. Piras L, Zuccanti M, Russo P, et al. Association between immune checkpoint inhibitors and atherosclerotic cardiovascular disease risk: another brick in the wall. *Int J Mol Sci* **2024**; 25: 2502.
44. Khan A, Ley K. Immunotherapy for atherosclerosis by targeting pro-inflammatory T cells. *Cell Res* **2024**; 34: 467 - 468.